

# DE WVSD EN NVVS RICHTLIJN VOOR DE DIAGNOSE EN BEHANDELING VAN VROEGTIJDIGE ZAADLOZING

MARCEL D. WALDINGER, LUCA INCROCCI, RENE KROPMAN, ELLEN LAAN, JACQUES  
VAN LANKVELD, ERIC MEULEMAN, YACOV REISMAN, PETER LEUSINK

# DE WVSD EN NVVS RICHTLIJN VOOR DE DIAGNOSE EN BEHANDELING VAN VROEGTIJDIGE ZAADLOZING

## INTRODUCTIE

### De ontwikkeling van de Nederlandse Richtlijn Vroegtijdige Zaadlozing

Het initiatief tot het maken van een Nederlandse Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van vroegtijdige zaadlozing komt van de Wetenschappelijke Vereniging van Seksuele Disfuncties (WVSD) en de Nederlandse Vereniging voor Seksuologie (NVVS). Het doel van de richtlijn was uniformiteit in Nederland te bewerkstelligen in de diagnostiek, behandeling en eventuele verwijzing van patiënten met vroegtijdige zaadlozing. Belangrijk was dat Nederlandse artsen en psychologen een richtlijn zouden ontwikkelen, onafhankelijk van financiële ondersteuning door de industrie.

### Reeds bestaande Richtlijnen

In de afgelopen twintig jaar is onze kennis van vroegtijdige zaadlozing (ejaculatio praecox) enorm toegenomen.<sup>1</sup> Er is met name veel vooruitgang geboekt in het begrijpen van de fysiologie van de zaadlozing<sup>2-8</sup>, in het verhelderen van de prevalentie van vroegtijdige zaadlozing in bevolkingsonderzoek<sup>9-13</sup>, in het reconceptualiseren van de definitie en de diagnostische criteria van de stoornis<sup>14</sup>, het meten van de psychosociale impact op patiënten en hun partners, het ontwikkelen van gevalideerde diagnostische en uitkomst maten<sup>16</sup>, het aan de orde stellen van nieuwe farmacologische strategieën en onderzoeken van de effectiviteit, veiligheid en satisfactie van nieuwe en reeds bekende therapieën<sup>17-21</sup>. Gezien de overmaat aan hoog gekwalificeerd onderzoek was het een geschikt moment voor de International Society for Sexual Medicine (ISSM) om een evidence-based, uitgebreide en praktische, klinische richtlijn te maken voor de diagnostiek en behandeling van vroegtijdige zaadlozing. Deze richtlijn werd in de zomer van 2010 gepubliceerd [noot1].<sup>157</sup>

## ACHTERGRONDEN

### Definities van Vroegtijdige Zaadlozing.

Er bestaan verschillende definities voor vroegtijdige zaadlozing, die door verschillende professionele organisaties en/of individuen zijn gemaakt.<sup>11,25, 27-31</sup> De meeste van deze definities bevatten de subtypes primaire (*lifelong*) en secundaire (*acquired*) vroegtijdige zaadlozing. Bij secundaire vroegtijdige zaadlozing beginnen de symptomen na een periode van normale ejaculatoire functies, terwijl bij de primaire vroegtijdige zaadlozing de snelle zaadlozing aanwezig is vanaf de eerste seksuele contacten in de puberteit of adolescentie. De belangrijkste kritiek op de reeds bestaande definities betreft het gegeven dat zij niet ontwikkeld zijn op basis van valide onderzoek, zij geen specifieke operationele criteria bevatten, buitengewoon vaag zijn, en afhankelijk zijn van de

subjectieve mening van de degene die de diagnose moet stellen. Niettemin, liggen 3 gemeenschappelijke constructies ten grondslag aan de meeste definities van vroegtijdige zaadlozing: 1) een korte ejaculatielatentietijd; 2) een onvermogen de zaadlozing te vertragen (*self-efficacy*) of een onvermogen om de timing van ejaculatie te beheersen, en 3) spanning en relationele problemen met de seksuele partner (die gerelateerd zijn aan de ejaculatoire disfunctie).

Vanwege inconsistentie van de verschillende bestaande definities van vroegtijdige zaadlozing heeft een groep experts onder de auspiciën van de ISSM in 2007 een definitie voor primaire vroegtijdige zaadlozing ontwikkeld die gebaseerd is op definieerbare wetenschappelijke criteria.<sup>14</sup> Een belangrijke bijdrage vormde daarvoor het epidemiologisch onderzoek naar de gemiddelde Intravaginale Ejaculatie Latentie Tijd (IELT), die varieerde van 5.4 - 6 minuten [noot2].

**Een primaire vroegtijdige zaadlozing is “een mannelijke seksuele disfunctie die gekenmerkt wordt door een ejaculatie die altijd of bijna altijd optreedt voor of binnen ongeveer 1 minuut na vaginale penetratie, en de onmogelijkheid de zaadlozing te kunnen vertragen bij alle of bijna alle vaginale penetraties, en negatieve persoonlijke gevolgen heeft, zoals spanning, ergernis, frustratie en/of het vermijden van seksuele intimiteit”. (level of evidence (LOE) 1a). Zie tabel 1 voor Levels of Evidence.**

Deze definitie heeft alleen betrekking op intravaginale seksuele activiteit. Het definieert geen vroegtijdige zaadlozing in de context van andere seksuele gedragingen zoals anale seks. Het ISSM Committee concludeerde dat er te weinig informatie beschikbaar is om de definitie van primaire vroegtijdige zaadlozing uit te breiden naar deze andere groepen.

**Het ISSM Committee heeft geconcludeerd dat er te weinig gepubliceerde objectieve data beschikbaar zijn om een evidence based definitie van secundaire vroegtijdige zaadlozing te maken, hoewel men van mening is dat de voorgestelde criteria voor primaire vroegtijdige zaadlozing ook toegepast kunnen worden op secundaire vroegtijdige zaadlozing. (LOE 5d)**

Een bijzondere vorm van vroegtijdige zaadlozing is de anteportale ejaculatie, dat wil zeggen: ejaculatie voordat vaginale penetratie plaatsvindt. Dit wordt beschouwd als de meest ernstige vorm van vroegtijdige zaadlozing. Men schat dat 5% van de mannen met primaire vroegtijdige zaadlozing lijdt aan anteportale ejaculatie.<sup>18,32,33</sup>

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

**Tabel 1.** Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001)

Waldinger postuleerde twee additionele “subtypes” vroegtijdige zaadlozing voor mannen die ontevreden zijn over hun ejaculatie maar geen vroegtijdige zaadlozing hebben in termen van de ISSM criteria van primaire vroegtijdige zaadlozing.<sup>31</sup> Deze subtypes moeten vooralsnog met enige voorzichtigheid beschouwd worden. Het is echter belangrijk deze te betrekken in de diagnostiek omdat zij precies de klachten van de vele mannen beschrijven die niet in aanmerking komen voor de diagnose primaire vroegtijdige zaadlozing en toch om een behandeling vragen. Kennis van deze subtypes kan behandelaars helpen bij de counseling van deze mannen.

De twee subtypes worden “Natuurlijke Variabele Vroegtijdige Zaadlozing” en “Vroegtijdige Zaadlozing-achtige Ejaculatoire Disfunctie” genoemd. Natuurlijke Variabele Vroegtijdige Zaadlozing wordt gekenmerkt door snelle zaadlozingen die alleen af en toe en niet consistent bij een man optreden waarbij degene ook een subjectief gevoel van verminderde beheersing over de zaadlozing heeft. Dit subtype wordt niet beschouwd als een seksuele disfunctie noch als psychopathologie maar wordt gezien als een normale variatie van seksueel functioneren. Vroegtijdige Zaadlozing-achtige Ejaculatoire Disfunctie wordt gekenmerkt door: 1) de subjectieve waarneming van consistente of inconsistente snelle zaadlozingen tijdens de coïtus; 2) preoccupatie met een vermeende snelle zaadlozing of gebrek aan beheersing van de zaadlozing; 3) een onvermogen de zaadlozing te beheersen (d.w.z. de zaadlozing tegen te houden op het moment van een snel ophanden zijnde snelle zaadlozing) met daarbij een normale of zelfs lange IELT (d.w.z. een ejaculatie die bijvoorbeeld pas optreedt na vijf minuten) en een preoccupatie die niet verklaard wordt door een andere psychische stoornis.<sup>34</sup> (LOE5d)

## Prevalentie

Er bestaat geen betrouwbare informatie over de prevalentie van primaire en secundaire vroegtijdige zaadlozing. De inconsistentie van de verschillende definities van vroegtijdige zaadlozing en de wijze waarop prevalentie gegevens zijn verzameld (populatieonderzoek, zelfrapportage, of de mening van de clinicus) zijn factoren die een accuraat prevalentiecijfer onmogelijk maken. Locale en regionale variaties moeten beoordeeld worden in de context van verschillende culturele, religieuze, en politieke invloeden. De prevalentie kan tevens variëren vanwege verschillende demografische factoren zoals geografie, etniciteit en sociale status.<sup>11</sup> In de literatuur die veelal uitgaat van zelfrapportage door de patiënt wordt vroegtijdige zaadlozing beschouwd als de meest voorkomende mannelijke seksuele disfunctie. De prevalentiecijfers die afgeleid worden van deze zelfrapportage zijn aanzienlijk hoger dan de prevalentieschattingen die gebaseerd zijn op de klinische diagnostiek die gebaseerd is op de meer strikte definitie van vroegtijdige zaadlozing van de ISSM. Zo lopen de prevalentieschattingen uiteen van 3% (prevalentie van primaire vroegtijdige zaadlozing) tot 30% (prevalentie van de som van de prevalenties van de vier typen vroegtijdige zaadlozing) [noot3].

Zeer weinig mannen (9%) die lijden aan vroegtijdige zaadlozing zoeken daarvoor hulp. Van degenen die hulp zoeken, rapporteert 91.5% weinig tot geen verbetering door de geboden zorg. En in de meeste gevallen (81.9%) is het degene die zelf lijdt onder vroegtijdige zaadlozing die het gesprek hierover begint.<sup>10</sup>

## Etiologie

Afgelopen tientallen jaren hebben vele verschillende theorieën gecirculeerd omtrent de etiologie van vroegtijdige zaadlozing. In eerste instantie werd aangenomen dat vroegtijdige zaadlozing wordt veroorzaakt door psychologische of interpersoonlijke problematiek. In de afgelopen twintig jaar zijn er verschillende studies gepubliceerd die veronderstellen dat vroegtijdige zaadlozing een somatische grondslag heeft. Voorbeelden van biologische factoren zijn: overgevoeligheid van de glans penis<sup>41</sup>, een grote corticale representatie van de nervus pudendus<sup>42</sup>, stoornissen in centrale serotonerge neurotransmissie<sup>43,44</sup>, erectiestoornissen<sup>45</sup>, prostatitis<sup>46,47</sup>, farmacologische bijwerkingen (raboxetine<sup>48</sup>, citalopram<sup>49</sup> of life style drugs<sup>49,50</sup>), chronisch bekkenpijnsyndroom<sup>51</sup>, varicocèle<sup>52</sup> en schildklier-stoornissen.<sup>53,54</sup> Geen van deze “organische” etiologieën wordt echter ondersteund door grootschalige studies.

Recent onderzoek toont aan dat neurobiologische en genetische variaties kunnen predisponeren tot primaire vroegtijdige zaadlozing en dat psychologische en omgevingsfactoren de aandoening in stand houden en versterken.<sup>55,56</sup> In dierexperimenten is gebleken dat serotoninereceptoren betrokken zijn bij de etiologie van vroegtijdige zaadlozing.<sup>58</sup> Waldinger et al postuleerden dat primaire vroegtijdige zaadlozing bij de mens verklaard kan worden door een genetisch bepaalde hetzij hyposensitiviteit van de 5-HT<sub>2C</sub> en/of hypersensitiviteit van de 5-HT<sub>1A</sub> receptoren.<sup>57</sup> Hierdoor zou de ejaculatiereflex een lage drempel hebben waardoor zij sneller een zaadlozing krijgen bij slechts minimale stimulatie. Serotoninedisregulatie als een etiologische hypothese voor vroegtijdige zaadlozing die binnen 1 minuut optreedt, kan slechts een klein percentage (2-5%) van de klachten van vroegtijdige zaadlozing in de algemene bevolking verklaren.<sup>55</sup>

### *Genetica van Vroegtijdige Zaadlozing*

In 1943 heeft Bernhard Schapiro opgemerkt dat vroegtijdige zaadlozing familiair bepaald kan zijn.<sup>59</sup> Dat vroegtijdige zaadlozing inderdaad een genetische component heeft wordt ondersteund door onderzoek naar de IELTs in mannelijke tweelingen<sup>56</sup> en eerstegraads familieleden van mannen met primaire vroegtijdige zaadlozing.<sup>43,60</sup> Andere onderzoeken in Finland en Nederland lijken eerder steun te geven aan een diathesemodel waarbij niet zozeer één gen verantwoordelijk is voor de aandoening, maar er een biologische predispositie is die kwetsbaar maakt [*noot 4*].<sup>56,61</sup>

### *Schildklier Hormonen*

De rol van hormonen bij de ejaculatiereflex is nog niet helemaal duidelijk.<sup>66</sup> Vast staat dat er een relatie bestaat tussen depressie, serotonine en schildklierhormonen.<sup>67,68</sup> Carani heeft gerapporteerd dat 50% van mannen met een hyperthyreoïdie een vroegtijdige zaadlozing heeft en dat de prevalentie van vroegtijdige zaadlozing daalt tot 15% na behandeling van hun hyperthyreoïdie.<sup>53,54,66</sup>

## *Prostatitis*

Volgens enkele studies hebben 26% tot 77% van mannen met chronische prostatitis of chronisch bekkenpijnsyndroom een vroegtijdige zaadlozing.<sup>51,69,70</sup> Ontsteking van de prostaat en chronische bacteriële prostatitis zijn als gemeenschappelijke bevindingen gerapporteerd bij mannen met secundaire vroegtijdige zaadlozing.<sup>46,47,71</sup> Vanwege de rol van de prostaat bij het ejaculeren, lijkt een directe invloed van locale ontsteking in de pathogenese van sommige gevallen van secundaire vroegtijdige zaadlozing aannemelijk.<sup>52</sup> De pathofysiologie van de relatie tussen chronische prostatitis, erectiestoornis en vroegtijdige zaadlozing is echter onbekend (LOE 3a).

## *Psychologische Factoren*

Er zijn een reeks van psychologische factoren die aanleiding kunnen geven tot een vroegtijdige zaadlozing of deze in stand kunnen houden. Deze factoren kunnen onderverdeeld worden in predisponerende factoren (bijv. seksueel misbruik, houding thuis ten aanzien van seks), individueel psychologische factoren (bijv. lichaamsbeeld, depressie, faalangst, alexithymia), of relationele factoren (bijv. intimiteit, woede).<sup>72-74</sup> Er is weinig onderzoek gedaan naar de relatie tussen bovenstaande variabelen en vroegtijdige zaadlozing. De meeste studies zijn cross-sectioneel waarbij de gevonden associaties tussen de variabelen niet als causale relaties kunnen worden bevestigd. Met dient daarom voorzichtig te zijn in het interpreteren van deze relaties, aangezien het mogelijk is dat psychologische factoren tot vroegtijdige zaadlozing aanleiding kunnen geven, of omgekeerd. Vanuit een klinisch perspectief, is het waarschijnlijk dat er een reciproke relatie bestaat, waarin een toestand geleid heeft tot problemen in andere gebieden, die vervolgens weer tot een verergering aanleiding hebben gegeven in de oorspronkelijke toestand. Bijvoorbeeld, prestatiedruk en faalangst kunnen leiden tot vroegtijdige zaadlozing, die dan weer de oorspronkelijke faalangst kan verergeren (LOE 5d).

## **Invloed van vroegtijdige zaadlozing op kwaliteit van leven van de man en zijn partner**

Tussen 1997 en 2007 zijn elf observationele studies gedaan naar de impact van vroegtijdige zaadlozing op psychosociale aspecten en kwaliteit van leven van de man, zijn vrouwelijk partner en hun relatie.<sup>15</sup> Ofschoon zij verschillende methoden en uitkomstmaten gebruikten, toonden al deze zowel kwalitatieve als kwantitatieve studies een hoge mate van persoonlijk lijden aan van zowel de man als diens partner. De negatieve impact van vroegtijdige zaadlozing op de kwaliteit van leven van de man die geen partner heeft lijkt over het algemeen groter te zijn dan van de man met een relatie omdat vroegtijdige zaadlozing hem belemmert een relatie aan te gaan.<sup>75</sup> De mannen tonen lagere scores op zelfwaardering en zelfvertrouwen en 33 procent rapporteert angst voor seksuele situaties.<sup>76</sup> Bovendien heeft vroegtijdige zaadlozing een direct negatieve invloed op de seksuele ervaringen van de vrouw. Het kernprobleem daarbij is niet de korte IELT, maar het vermijden van intimiteit en het onbespreekbaar zijn van seksualiteit.<sup>10,77</sup>

**Zowel mannen als hun partners bevestigen de negatieve aspecten en interpersoonlijke problemen die gerelateerd zijn aan hun vroegtijdige zaadlozing en een algehele vermindering van hun kwaliteit van leven.<sup>15,76,78</sup> (LOE 1a-3a)**

### Moeten klinici specifiek een screening doen naar vroegtijdige zaadlozing?

Screening betreft het onderzoek van een symptoomloze populatie met als doel gevallen op te sporen die een ziekte in een vroeg stadium hebben. Aangezien vroegtijdige zaadlozing geen uiting is van een onderliggend potentieel gevaarlijke aandoening is screening of casefinding op vroegtijdige zaadlozing niet noodzakelijk. Echter, omdat vroegtijdige zaadlozing een gevolg kan zijn van een erectiele disfunctie, is het belangrijk bij een erectiele disfunctie altijd ook te vragen of er sprake is van een vroegtijdige zaadlozing.

**Het ISSM Committee is van mening dat er onvoldoende bewijs voorhanden is om een aanbeveling te doen voor screening of casefinding van vroegtijdige zaadlozing, hetzij in de algemene bevolking of in allerlei subpopulaties. Echter, het wordt wel aanbevolen mannen met erectiele disfunctie te screenen op vroegtijdige zaadlozing (LOE 5d).**

Verbeteringen in publiek bewustzijn van seksuele gezondheid kwesties, inclusief vroegtijdige zaadlozing, zijn noodzakelijk opdat individuen die seksuele problemen hebben op de hoogte zijn van de mogelijkheden tot behandeling. Hulpverleners hebben een belangrijke rol in de voorlichting van seksuele gezondheid en vroegtijdige zaadlozing moet derhalve ook geïnccludeerd worden binnen seksuele gezondheid voorlichtingprogramma's.

## DIAGNOSTIEK

### Anamnese

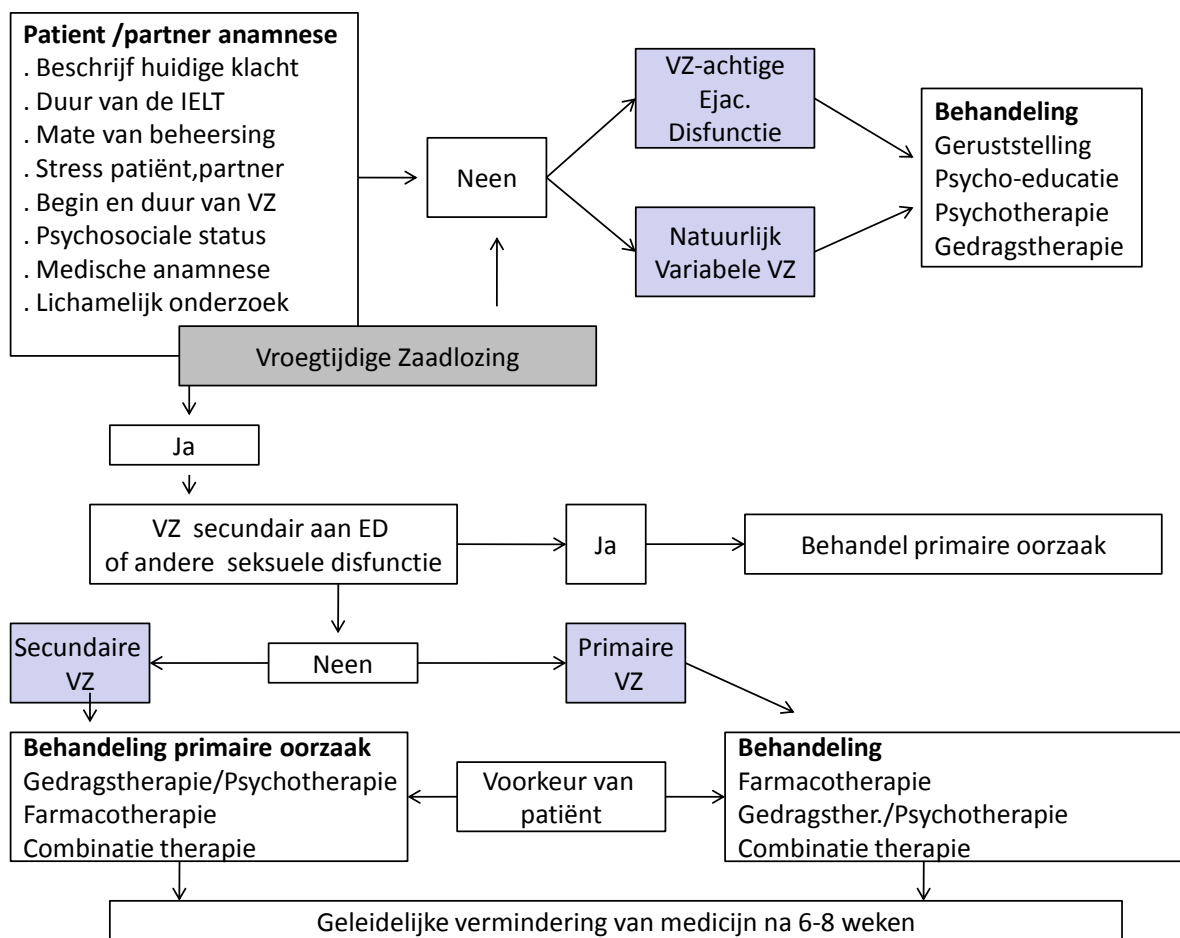
De anamnese bij mannen met vroegtijdige zaadlozing kent verschillende doelen (tabel 2), (LOE 5d):

1. Het maken van een inschatting van de impact van de vroegtijdige zaadlozing op de man, zijn partner en hun relatie
2. Het classificeren van de vroegtijdige zaadlozing en op grond daarvan opstellen van een behandelplan
3. Het in kaart brengen van medische en psychosociale comorbiditeit.



<b>Diagnostiek Algemeen</b>	Hoeveel tijd na de penetratie krijgt u een zaadlozing (komt u klaar)? Kunt u uw zaadlozing vertragen? Bent u geïrriteerd of geërgerd en/of gefrustreerd door uw snelle zaadlozing?
<b>Differentiatie tussen VZ-achtig en Natuurlijk Variabele VZ</b>	Varieert de tijd waarop u een zaadlozing heeft na penetratie? Is het soms erg snel en anders weer gewoon? Heeft u het gevoel controle te hebben over het moment van zaadlozing?
<b>Differentiatie tussen Primaire en Secundaire VZ</b>	Wanneer had u voor het eerst last van een snelle zaadlozing? Heeft u vroegtijdige zaadlozing sinds uw eerste seksuele contacten? Heeft u vroegtijdige zaadlozing bij alle of bijna alle pogingen tot gemeenschap en bij elke partner?
<b>Co-morbiditeit: Bepalen van erectiel functioneren</b>	Is uw erectie hard genoeg om te penetreren? Heeft u problemen uw erectie vast te houden totdat u een zaadlozing krijgt bij gemeenschap?
<b>Bepalen van prostatitis</b>	Haast u zich wel eens bij gemeenschap om een verlies van de erectie te voorkomen? Zijn er plasklachten? Gaan deze gepaard met pijn?
<b>Bepalen van de impact op de relatie</b>	Hoe erg vindt uw partner het dat u een vroegtijdige zaadlozing heeft? Vermijdt uw partner het hebben van gemeenschap? Heeft uw vroegtijdige zaadlozing een effect op uw algehele relatie met uw partner?
<b>Impact op kwaliteit van leven</b>	Vermijdt u uit schaamte het hebben van gemeenschap? Voelt u zich angstig, somber of schaamt u zich vanwege uw vroegtijdige zaadlozing?
<b>Behandeling</b>	Heeft u eerder een of andere behandeling gehad tegen vroegtijdige zaadlozing? Wat verwacht u en/of uw partner van een behandeling?

**Tabel 2:** Anamnesevragen die de classificatie en de context van Vroegtijdige Zaadlozing verhelderen



**Figuur 1.** Algoritme voor de diagnostiek en behandeling van Vroegtijdige Zaadlozing (naar D.Rowland<sup>1</sup>)

### Stopwatch Meting van Ejaculatie Latentie (IELT)

Het meten van de IELT m.b.v. een stopwatch wordt veelal gebruikt in klinische trials en observationele studies van vroegtijdige zaadlozing, maar wordt niet aanbevolen voor de dagelijkse klinische behandeling van vroegtijdige zaadlozing. Ondanks het voordeel van een objectieve meting, hebben stopwatchmetingen het nadeel soms intrusief te zijn en kunnen zij het seksueel plezier en de spontaniteit verstoren. Recent hebben studies aangetoond dat de door de patiënt of zijn partner gerapporteerde ejaculatie latentietijd relatief goed correleert met objectieve stopwatchlatentietijden en derhalve gebruikt kunnen worden als een “bij benadering” maat van de IELT.<sup>82-85</sup> Stopwatchmetingen van de ejaculatielatentietijd worden niet aanbevolen voor dagelijks klinisch gebruik.

**Aangezien de door de patiënt zelf gerapporteerde IELT de bepalende factor is in het zoeken naar een behandeling en satisfactie, wordt aanbevolen om de door de patiënt en zijn partner zelf geschatte ejaculatie latentie tijd aan te houden als methode om de IELT in de dagelijkse klinische praktijk te bepalen (LOE 2b).**

### Lichamelijk Onderzoek

Sommige patiënten vinden het geruststellend wanneer een arts hen lichamelijk onderzoekt. Routinematig bloed onderzoek en neurofysiologisch onderzoek moeten vermeden worden. Echter bij secundaire vroegtijdige zaadlozing is bloedonderzoek en een gericht lichamelijk onderzoek wel vereist.

**Bij secundaire vroegtijdige zaadlozing is een gericht lichamelijk onderzoek aan te raden teneinde de ermee geassocieerde dan wel oorzakelijke aandoeningen als schildklierdisfunctie en prostatitis te onderzoeken (LOE 5d). Bij comorbiditeit met erectiele disfunctie zal onderzoek noodzakelijk zijn conform daarvoor geldende richtlijnen.**

### Gebruik van vragenlijsten

In het algemeen, kunnen vragenlijsten nuttig zijn, maar zij zijn geen vervanging van een gedetailleerde afname van de seksuele anamnese door een hiertoe gekwalificeerd clinicus (LOE 2b) [noot5].

## BEHANDELING

### Farmacologische behandeling met Selectieve Serotonine Heropname Remmers (SSRIs) en Tricyclische Antidepressiva (TCAs)

#### *Selectieve Serotonine Heropname Remmers (SSRIs) en Tricyclische Antidepressiva (TCAs)*

Het dagelijks gebruik van paroxetine (10-40 mg), clomipramine (12.5-50 mg), sertraline (50-200 mg), fluoxetine (20-40 mg), en citalopram (20-40 mg) is meestal effectief ten aanzien van het vertragen van de zaadlozing.<sup>99-104</sup> Een meta-analyse van studies die met deze SSRIs zijn gedaan, heeft aangetoond dat paroxetine de sterkste vertraging van de zaadlozing veroorzaakt, waarbij de IELT circa 8.8 -voudig de zaadlozing vertraagt ten opzichte van de baseline IELT.<sup>20</sup>

De ejaculatievertraging ontstaat meestal binnen 5-10 dagen na het begin van de behandeling, maar het kan 2-3 weken duren voordat er een volledig therapeutische effect is; deze blijft meestal aanwezig op de langere termijn.<sup>18</sup> Bijwerkingen zijn meestal van lichte aard, ontstaan in de eerste week van behandeling en kunnen geleidelijk verdwijnen binnen 2-3 weken. Deze bijwerkingen betreffen meestal moeheid, gapen, milde misselijkheid, dunnere ontlasting of versterkte transpiratie. Een verminderd seksueel verlangen of erectiestoornissen worden niet vaak gerapporteerd en lijken daarmee een lagere incidentie te hebben bij niet-depressieve mannen met vroegtijdige zaadlozing vergeleken met depressieve mannen die behandeld worden met SSRIs.<sup>105</sup> Neurocognitieve bijwerkingen kunnen bij een klein aantal patiënten bestaan uit aanzienlijke agitatie en soms hypomanie. Behandeling met SSRIs moet vermeden worden bij mannen met een bipolaire stoornis [noot 6].<sup>106</sup>

Uit een meerderheid van studies blijkt dat on-demand inname van clomipramine, paroxetine, sertraline en fluoxetine 3-6 uur voor de coïtus slechts matig effectief is, maar wel goed wordt verdragen.<sup>112-115</sup> Zij geven bij on-demand gebruik aanzienlijk minder ejaculatievertraging dan wanneer deze antidepressiva dagelijks worden ingenomen.<sup>112-115</sup> On-demand behandeling kan gecombineerd worden met hetzij een eerste behandeling van dagelijkse inname hetzij met een gelijktijdige lage dagelijkse dosering van hetzelfde middel [noot 7].<sup>113</sup>

**Er is niveau 1a bewijs ten aanzien van de effectiviteit en veiligheid van het dagelijks gebruik van de SSRIs paroxetine, sertraline, citalopram, fluoxetine, en het serotonerg tricyclisch antidepressivum clomipramine en het on-demand gebruik van clomipramine, paroxetine, en sertraline voor de behandeling van primaire en secundaire vroegtijdige zaadlozing. Aangezien deze SSRIs en clomipramine niet officieel geregistreerd zijn voor de behandeling van vroegtijdige zaadlozing is voorschrijven hiervan bij deze indicatie *off label* (LOE 1a).**

### *Dapoxetine*

Dapoxetine is een snel werkend SSRI met een korte halfwaardetijd. Vanwege dit farmacokinetisch profiel kan het middel gebruikt worden voor on-demand gebruik bij vroegtijdige zaadlozing.<sup>19, 93-95</sup> Er zijn geen medicijninteracties met dapoxetine gerapporteerd zoals met phosphodiesterase-remmers.<sup>96</sup> In RCTs, is dapoxetine 30 mg of 60 mg, ingenomen 1-2 uur voor de coïtus, meer effectief gebleken dan placebo vanaf de eerste dosis. Dit leidde tot een 2.5 tot 3 -voudige toename in de IELT, toegenomen beheersing van de zaadlozing, verminderde spanning en toegenomen satisfactie. Dapoxetine was vergelijkbaar effectief bij mannen met primaire en secundaire vroegtijdige zaadlozing.<sup>97</sup> Bijwerkingen waren dosisafhankelijk en waren onder anderen misselijkheid, diarree, hoofdpijn en duizeligheid. Zij waren de oorzaak van staken met de studie bij 4% (30mg) en 10% (60mg) van de mannen [noot 8].

**Er is niveau 1a bewijs ten aanzien van de effectiviteit en veiligheid van on-demand gebruik van dapoxetine bij de behandeling van primaire en secundaire vroegtijdige zaadlozing (LOE 1a).**

De beslissing om vroegtijdige zaadlozing te behandelen met hetzij on-demand dosering van dapoxetine (indien beschikbaar) of dagelijkse dosering van een SSRI dient gebaseerd te zijn op de inschatting van de behandelend arts van wat de individuele patiënt nodig heeft. Hoewel veel mannen met vroegtijdige zaadlozing die niet frequent seksueel actief zijn een voorkeur kunnen hebben voor een on-demand behandeling, hebben veel mannen in vaste relaties een voorkeur voor het gemak van dagelijkse inname. Goed ontworpen studies ten aanzien van de voorkeur van patiënten kunnen het inzicht vergroten in de rol van on-demand dosering [noot 9].

### Locale Anesthetica

Het gebruik van topische locale anesthetica zoals lidocaïne en/of prilocaïne als een crème, gel, of spray is voor de behandeling van vroegtijdige zaadlozing zeer bekend en is matig effectief in het vertragen van de zaadlozing [noot10].<sup>21, 117,118</sup>

**Er is niveau 1b bewijs ten aanzien van de effectiviteit en veiligheid van off label on- demand gebruik van topische anesthetica in de behandeling van primaire vroegtijdige zaadlozing (LOE1b).**

### Phosphodiesterase Type 5 Remmers

Phosphodiesterase type-5 remmers (PDE5i) sildenafil, tadalafil, en vardenafil, zijn effectieve middelen voor erectiele disfunctie. Verschillende auteurs hebben melding gemaakt van het gebruik van PDE5-remmers alleen dan wel in combinatie met SSRIs als behandeling van vroegtijdige zaadlozing [noot 11].<sup>119-121</sup>

**Er is niveau 4d bewijs ten aanzien van de effectiviteit en veiligheid van on demand of dagelijkse dosering van PDE5-remmers in de behandeling van primaire vroegtijdige zaadlozing bij mannen met normale erectiele functies. Behandeling van primaire vroegtijdige zaadlozing met PDE5 remmers bij mannen met een normale erectiele functie wordt niet aanbevolen.**

### Andere Farmacologische Behandelingen

On-demand behandeling met tramadol, een centraal werkend analgeticum, of intracaverneuze injectie van vasoactieve geneesmiddelen is in de literatuur genoemd [noot 12].<sup>123-125</sup>

**Er is niveau 2d bewijs ten aanzien van de effectiviteit en veiligheid van deze behandelingen. Het gebruik van tramadol als behandeling voor vroegtijdige zaadlozing wordt derhalve niet aanbevolen.**

Ten aanzien van alle behandelingen, inclusief dagelijks en on-demand behandeling, kan worden verwacht dat de IELT van de patiënt 3 tot 8 -voudig kan toenemen vergeleken met de baseline IELT. Ook het door de patiënt ervaren gevoel van beheersing van de timing van ejaculatie was significant verbeterd door behandeling. Vanuit het perspectief van de patiënt was de waargenomen beheersing van de zaadlozing een belangrijkere variabele dan alleen de IELT [noot 15].<sup>153</sup>

Medicijn	Dagelijkse Dosis / On-Demand	Dosering	IELT -voudige toename	Bijwerkingen	Status	LOE
<b>Orale Behandelingen</b>						
Dapoxetine <sup>19,95</sup>	On-demand	30-60 mg	2.5-3	misselijkheid, diarree, hoofdpijn, duizeligheid	registratie in aantal landen	1a
Paroxetine <sup>104</sup>	Dagelijks	10-40 mg	8	Vooraf in week 1-3: moeheid, gapen, misselijkheid, dunne ontlasting, transpireren, Soms: verminderd seksueel verlangen, erectiele disfunctie	Off-label	1a
Clomipramine <sup>99,101</sup>	Dagelijks	12.5-50 mg	6		Off-label	1a
Sertraline <sup>103</sup>	Dagelijks	50-200 mg	5		Off-label	1a
Fluoxetine <sup>102</sup>	Dagelijks	20-40 mg	5		Off-label	1a
Citalopram <sup>100</sup>	Dagelijks	20-40 mg	2		Off-label	1a
Paroxetine <sup>113</sup>	Dagelijkse gedurende 30 dagen en daarna On-demand	10-40 mg	11.6		Off-label	1a
Paroxetine <sup>115</sup>	On-demand	10-40 mg	1.4		Off-label	1a
Clomipramine <sup>115</sup>	On-demand	12.5-50 mg	4		Off-label	1a
<b>Topicale Behandeling</b>						
Lidocaine/ Prilocaine <sup>118</sup>	On-demand	25 mg/gm Lidocaine + 25 mg/gm Prilocaine	4-6	ongevoeligheid penis ongevoeligheid genitaal van partner, huid irritatie, erectiele disfunctie	Off-label	1b

**Tabel 3:** Samenvatting van aanbevolen farmacologische behandelingen van Vroegtijdige Zaadlozing

## Chirurgie

Verschillende auteurs hebben melding gemaakt van chirurgisch geïnduceerde peniele hypo-anesthesie via selectieve neurotomie van de nervus dorsalis penis of hyaluronzuurgel glans penis augmentatie ter behandeling van primaire vroegtijdige zaadlozing welke niet reageert op gedragstherapie en/of farmacologische behandeling.<sup>127,128</sup> De rol van chirurgische behandeling van vroegtijdige zaadlozing blijft onduidelijk totdat de resultaten van verdere studies zijn gepubliceerd.

**Er is niveau 4 bewijs resp. geen bewijs ten aanzien van de effectiviteit van selectieve neurotomie van de nervus dorsalis penis of hyaluronzuurgel glans penis augmentatie voor de behandeling van vroegtijdige zaadlozing. Chirurgie kan een blijvend verlies van seksuele functies veroorzaken en wordt derhalve beslist niet aanbevolen voor de behandeling van vroegtijdige zaadlozing.**

### Psychologische interventies, gecombineerde interventies, voorlichting

Een breed scala aan psychologische interventies zijn ontwikkeld voor de behandeling van vroegtijdige zaadlozing. Het merendeel van de psychotherapeutische behandelingsstudies bestaan uit niet-gecontroleerde trials. Geen van deze studies voldoen aan de eisen van hoog gekwalificeerd evidence based onderzoek [noot 13].

Psychologische interventies hebben een ander doel dan een eenvoudige toename van de IELT. De focus ligt hierbij op de man, zijn partner en hun relatie. In het bijzonder gaat het hierbij om 1) een toename in het zelfvertrouwen van de man ten aanzien van zijn seksueel functioneren, als ook over zijn algehele zelfvertrouwen; 2) een vermindering van faalangst; 3) een toename in communicatie met de partner, en 4) een oplossing van interpersoonlijke problemen die voorafgegaan zijn aan dan wel de vroegtijdige zaadlozing in stand hebben gehouden.

**Er is niveau 2b bewijs ten aanzien van de effectiviteit van psychologische resp. gedragsinterventies als behandeling van vroegtijdige zaadlozing.**

Mannen met Natuurlijke Variabele Vroegtijdige Zaadlozing (irregulair en inconsistente snelle zaadlozing met een verminderd gevoel van subjectieve beheersing van de zaadlozing) moeten goed voorgelicht en gerustgesteld worden. Mannen met Vroegtijdig-achtige Ejaculatoire Disfunctie (d.w.z. diegenen wier IELT binnen de normale range ligt, maar die gepreoccupeerd zijn met hun beheersing van de zaadlozing) kunnen een verwijzing voor gedrags- of psychotherapie nodig hebben. Er is meer onderzoek nodig om de effectiviteit van geruststelling, voorlichting en psychotherapie bij deze twee additionele subtypes beter te definiëren.

### Voordelen van medische en psychologische combinatietherapie

Er zijn drie studies over de gecombineerde behandeling van vroegtijdige zaadlozing d.m.v. medicatie en gedragstherapie<sup>134-136</sup> en één studie die gaat over een farmacotherapeutische behandeling welke gevolgd werd door gedragstherapie.<sup>137</sup> Elke studie ging over een ander medicijn –sildenafil, citalopram, clomipramine of paroxetine. Farmacotherapie werd gegeven samen met gedragstherapie en vergeleken met alleen farmacotherapie. In alle drie studies, bleek gecombineerde behandeling beter te zijn dan alleen farmacotherapie op hetzij de IELT en/of op de Chinese Index of Premature Ejaculation vragenlijst.

**Combinatie van een medische en psychologische benadering kan met name nuttig zijn bij mannen met secundaire vroegtijdige zaadlozing waarbij een duidelijke psychosociale factor een rol speelt of bij gevallen van een primaire vroegtijdige zaadlozing waar individuele of relatie kwesties interfereren met het welslagen van de medische behandeling. Ook bij mannen met vroegtijdige zaadlozing en comorbide erectiele disfunctie kan combinatie behandeling helpen de psychosociale aspecten van deze seksuele disfuncties te verbeteren (LOE 2a)**

### **Rol van voorlichting en begeleiding**

Het geven van voorlichting over(of begeleiding van) vroegtijdige zaadlozing kan ook nuttig zijn om die aspecten van vroegtijdige zaadlozing te bespreken die niet met medicatie behandeld kunnen worden, zoals bijvoorbeeld schaamte of schuldgevoelens naar de partner.<sup>141-144</sup> Het geven van voorlichting over de frequentie van vóórkomen van vroegtijdige zaadlozing ten aanzien van de IELT waarden in de algemene bevolking kan ertoe bijdragen bepaalde mythen over vroegtijdige zaadlozing uit de wereld te helpen. Voorlichting kan een goede hulp zijn voor mannen met vroegtijdige zaadlozing die seksuele activiteit vermijden, niet geneigd zijn deze kwesties met hun partner te bespreken, of hun seksuele repertoire beperken omdat zij bang zijn om seksueel opgewonden te worden.

**Voorlichtingsstrategieën zijn ontwikkeld om de man vertrouwen te geven om medische interventies te proberen, faalangst te verminderen, en de slecht aangepaste seksuele scripts te veranderen (LOE 5d).**

### **Het belang van betrokkenheid van partners bij de behandeling**

Het betrekken van de partner in het behandelingsproces is een belangrijk maar niet verplicht ingrediënt voor het behandelingssucces.<sup>132</sup> Sommige patiënten zullen niet begrijpen waarom de clinicus de partner in de behandeling wil betrekken en sommige partners willen niet meedoen aan de behandeling van de patiënt. Echter, indien partners niet betrokken worden bij de behandeling, dan kunnen zij een remmend effect hebben op de verandering van de seksuele interactie. Een meewerkende partner kan bijdragen aan een versterking van het zelfvertrouwen van de man, zijn vaardigheden, zijn zelfwaardering, zijn gevoel van mannelijkheid, en meer in het algemeen kan de partner de man helpen om de beheersing van de ejaculatie te ontwikkelen. Dit leidt omgekeerd waarschijnlijk weer tot een verbetering van de seksuele relatie en verbetering van andere aspecten van hun relatie. Er zijn geen gecontroleerde studies naar de impact van de partnerbetrokkenheid in de behandeling van vroegtijdige zaadlozing. Echter een review van behandelingsstudies van erectiele disfunctie toonde de belangrijke rol aan van interpersoonlijke factoren op het behandelingsresultaat.<sup>133</sup>



### Primaire Vroegtijdige Zaadlozing

Aangezien primaire vroegtijdige zaadlozing waarschijnlijk een organische oorzaak heeft, wordt een medische interventie met psychoeducatie als eerste aanbevolen.<sup>31, 145</sup> Echter, indien de vroegtijdige zaadlozing geleid heeft tot psychologische en relationele problemen, dan kan counseling van de patiënt of het koppel dan wel relatietherapie nuttig zijn als aanvulling op de medische interventie (LOE 1a).

### Secundaire Vroegtijdige Zaadlozing

Aanbevolen wordt een combinatie van medische en psychologische behandeling te gebruiken. Een medische behandeling en een verbetering van een onderliggende aandoening zoals een erectiele disfunctie kan goed helpen bij mannen die vaak een direct effect van een behandeling willen zien. Informatie geven in wat vroegtijdige zaadlozing is, mannen helpen hun beheersing over de zaadlozing te verbeteren met gedragsoefeningen, het bespreken van te eenzijdige seksuele gedragspatronen en het oplossen van interpersoonlijke problemen zijn waarschijnlijk van groot belang bij mannen met secundaire vroegtijdige zaadlozing. Wanneer het zelfvertrouwen en gevoel van beheersing van de man eenmaal is verbeterd, kan de medische interventie verminderd of gestopt worden (LOE 5d).<sup>18</sup>

## SPECIALE PATIËNTEN POPULATIES

### Vroegtijdige zaadlozing en comorbide Erectiele disfunctie

Recent onderzoek toont aan dat 30-50% van mannen met erectiele disfunctie ook vroegtijdige zaadlozing hebben.<sup>9,10</sup> Mannen met erectiele disfunctie kunnen een sterkere manuele stimulatie nodig hebben om een erectie te krijgen of zeer wel bewust een coïtus versnellen om een vroegtijdige verslapping van de penis te voorkomen, hetgeen kan uitmonden in een vroegtijdige zaadlozing. Dit kan nog eens verergerd worden door de aanwezigheid van een ernstige faalangst die te maken heeft met de erectiele disfunctie hetgeen de vroegtijdige zaadlozing alleen nog maar meer kan verergeren.

Voor erectiele disfunctie, hebben gecombineerde behandelingen meer effect dan alleen medische of psychologische behandelingen.<sup>138-140</sup> Factoren die d.m.v. alleen farmacotherapie niet behandeld kunnen worden en d.m.v. een psychologische benadering wel kunnen worden aangesproken zijn: 1) patiënt factoren (faalangst, zelfvertrouwen); 2) partner factoren (seksuele disfunctie van de partner);

3) relatie factoren (conflicten, gebrekkige communicatie); 4) seksuele factoren in de relatie (seksuele scripts, seksuele satisfactie); en 5) contextuele factoren (life stressoren).

**Er is niveau 1a bewijs ten aanzien van de behandeling van vroegtijdige zaadlozing en comorbide erectiele disfunctie d.m.v het farmacologisch behandelen van de erectiele disfunctie. Er is niveau 3c bewijs ten aanzien van de behandeling van vroegtijdige zaadlozing en comorbide erectiele disfunctie met farmacotherapie van de erectiele disfunctie in combinatie met farmacotherapie van vroegtijdige zaadlozing [noot 14].**

### Vroegtijdige zaadlozing en hyperthyreoïdie

Terwijl veel patiënten met hypothyreoïdie last hebben van een erectiele disfunctie, zijn er maar weinigen die last hebben van een vroegtijdige zaadlozing. Carani et al vonden dat 50% van mannen met een hyperthyreoïdie ook leden aan een secundaire vroegtijdige zaadlozing. Behandeling van de hyperthyreoïdie tot aan normalisatie van de schildklier hormonen d.m.v. antithyroid medicatie, radioactief jodium of thyroidectomie resulteerde in een normalisatie van de ejaculaties in 35% van deze mannen.<sup>53</sup> Echter, het ISSM Committee geeft geen aanbeveling om TSH routinematig te screenen bij mannen met secundaire vroegtijdige zaadlozing, tenzij bij anamnestiche verdenking

### Vroegtijdige zaadlozing en chronische prostatitis

Hoewel antibiotica als behandeling van chronische prostatitis een verbetering geeft van klachten van de lagere urinewegen (LUTS), zijn er weinig data gepubliceerd om te veronderstellen dat hiermee een bijkomende vroegtijdige zaadlozing of andere symptomen van een seksuele disfunctie ook worden verbeterd.<sup>150-152</sup> Hoewel lichamelijk en microbiologisch onderzoek van de prostaat in mannen met een pijnlijke ejaculatie of LUTS een vereiste is, is er te weinig bewijs om te stellen dat een routine screening van mannen met vroegtijdige zaadlozing voor chronische prostatitis noodzakelijk is.

### Rol van de huisarts

Huisartsen vormen een belangrijke groep hulpverleners die de patiënt met seksuele problemen zouden kunnen bijstaan. De kern van de huisartsgeneeskunde, - continue, integrale en persoonlijke zorg -, maakt dat juist de multifactoriële seksuele problematiek in de langdurige en persoonlijke relatie tussen huisarts en patiënt besproken kan worden.<sup>155</sup> Van belang is dat de huisarts de attitude heeft dat seksuele disfuncties een probleem kunnen zijn met effect op de kwaliteit van leven en op de partnerrelatie. Zo ook bij de vroegtijdige zaadlozing. Minimaal mag van een huisarts worden verwacht dat deze het probleem bespreekbaar maakt, de vroegtijdige zaadlozing classificeert, de

hulpvraag duidelijk maakt en de patiënt informeert over de behandelingsmogelijkheden en de prognose.<sup>156</sup> Het maken van een behandelplan kan door een huisarts worden gedaan die goede communicatieve vaardigheden bezit ten aanzien van seksuele problematiek en die ook op de hoogte is van behandelingen die in de eerste lijn gegeven kunnen worden. Een uroloog of seksuoloog kan behulpzaam zijn bij moeilijke of complexe problematiek. Situaties waarbij hulp van een andere discipline vaak nuttig is, betreffen: 1) een eerdere mislukte behandeling; 2) anatomische of ingewikkelde hormonale kwesties; 3) andere seksuele disfunctie, met name erectiele disfunctie; 4) verstoorde relatie met de partner; 5) ernstige psychologische problemen; of 5) telkens wanneer de behandelend arts tekort schiet in eigen competentie.

## Verwijzen

Huisartsen en behandelaars in de geestelijke gezondheidszorg hebben uiteenlopende niveaus van interesse in en ervaring met het behandelen van vroegtijdige zaadlozing. In het algemeen zouden alle klinici in staat moeten zijn om vroegtijdige zaadlozing te diagnosticeren, ondersteuning te geven en gedragsoefeningen voor te schrijven. Wanneer de omstandigheden te complex zijn en/of de eerste interventies niet succesvol blijken, zouden klinici moeten overwegen de patiënt te verwijzen naar een seksuoloog.

## CONCLUSIE

Deze Richtlijn is tot stand gekomen door een interdisciplinair internationaal en Nederlands panel van erkende specialisten op het gebied van vroegtijdige zaadlozing met als doel begrijpelijke, praktische en evidence-based aanbevelingen te geven voor de diagnostiek en behandeling van vroegtijdige zaadlozing door huisartsen, seksuologen en specialisten (met name urologen). Erkennende dat niet al het wetenschappelijk bewijs van gelijk niveau is, heeft het ISSM Committee de wetenschappelijke literatuur doorgenomen en bediscussieerd waardoor bij de aanbevelingen een graad van wetenschappelijkheid gegeven kon worden volgens de Oxford Centre of Evidence-Based Medicine gradaties.

Tabel 4 bevat alle relevante aanbevelingen van het Vroegtijdige Zaadlozing ISSM Guidelines Committee. Deze richtlijn bevestigt de ISSM definitie van primaire vroegtijdige zaadlozing en laat zien dat de prevalentie van vroegtijdige zaadlozing aanzienlijk lager is dan eerder is aangenomen. Evidence-based gegevens ten aanzien van biologische en psychologische etiologie van vroegtijdige zaadlozing worden beschreven, evenals op populatie-onderzoek gebaseerde statistiek ten aanzien van normale ejaculatielatentietijden. Korte diagnostische procedures worden aangegeven evenals gevalideerde diagnostische en behandelingsvragenlijsten. Ten slotte, de beste aanbevelingen voor behandeling worden beschreven om een houvast te geven aan de clinicus, die wel of niet bekend is met vroegtijdige zaadlozing, en om de behandeling van zijn patiënt te vergemakkelijken.

**Tabel 4:** Samenvatting van de aanbevelingen van de Richtlijn Vroegtijdige Zaadlozing

ONDERWERP	AANBEVELINGEN	LOE
<b>Definitie Primaire VZ</b>	Een mannelijk seksuele disfunctie die gekenmerkt wordt door een ejaculatie die altijd of bijna altijd optreedt voor of binnen ca. 1 minuut na vaginale penetratie, en het onvermogen de zaadlozing te vertragen bij alle of bijna alle vaginale penetraties, en negatieve persoonlijke gevolgen, zoals spanning, ergernis, frustratie en/of vermijding van seksuele intimiteit	1a
<b>Definitie Secundaire VZ</b>	Er zijn onvoldoende gepubliceerde objectieve data om een nieuwe evidence-based definitie van secundaire vroegtijdige zaadlozing voor te stellen, hoewel men meent dat de voorgestelde criteria van primaire vroegtijdige zaadlozing ook toegepast kunnen worden op secundaire vroegtijdige zaadlozing	5d
<b>Prevalentie VZ</b>	Statistische analyse van op populatie onderzoek gebaseerde data toont dat 1% -3% van de mannen binnen 1 minuut een zaadlozing krijgt	3d
<b>Gemiddelde IELT</b>	In multinationale studies is de mediane IELT 5.4 minuten en neemt significant af bij het ouder worden. De mediane IELT kan per land verschillen	2a
<b>Kwaliteit van Leven</b>	Negatieve effecten op de kwaliteit van leven en interpersoonlijke moeilijkheden die gerelateerd zijn aan hun VZ zijn consistent gerapporteerd bij mannen en hun partners	1a-3a
<b>Etiologie</b>	De etiologie van vroegtijdige zaadlozing is onbekend. Op dit moment, is een biologische oorzakelijke factor bij de meerderheid van de mannen met VZ niet aangetoond	
<b>Diagnostiek</b>	Het comité is unaniem van mening dat er te weinig bewijs was om een aanbeveling te doen voor screening of case-finding van VZ, noch in de algemene populatie nog in enige subpopulatie. Er wordt echter wel aanbevolen dat mannen met erectiele disfunctie wel gescreend worden op VZ	5d
	Er wordt aanbevolen dat klinici de screenings vragen in Tabel 2 gebruiken en dat klinici een medische en psychosociale anamnese afnemen	5d
	Aangezien de zelf-rapportage van de patiënt de bepalende factor is in het zoeken naar hulp en satisfactie, is aanbevolen dat de door de patiënt en zijn partner zelf geschatte duur van de ejaculatielatentietijd routine matig gevraagd moet worden in de klinische praktijk in geval van VZ	2b
	De PEP of IPE hebben thans de voorkeur als vragenlijsten voor het diagnosticeren van VZ, met name in de context van het meten van de respons op behandeling	2b
	Voor secundaire VZ is een gericht lichamelijk onderzoek aan te raden om de ermee geassocieerde/oorzakelijke ziekten te onderzoeken, zoals erectiele disfunctie, schildklier disfunctie of prostatitis	5d
<b>Behandeling</b>	Er is onomstotelijk bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van dagelijkse dosering van de SSRIs, paroxetine, sertraline, citalopram, fluoxetine, en het serotonerge tricyclisch antidepressivum clomipramine en de on-demand dosering van clomipramine en paroxetine voor de behandeling van primaire en secundaire VZ. Het voorschrijven van deze antidepressiva voor VZ is off-label	1a
	Er is onomstotelijk bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van on-demand dosering van dapoxetine voor de behandeling van primaire en secundaire VZ. Dit middel is in een aantal landen geregistreerd	1a
	Er is goed bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van het on-demand gebruik van topische anesthetica voor de behandeling van primaire VZ	1b
	Er is tegenstrijdig bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van on-demand of dagelijks gebruik van PDE-5 remmers voor de behandeling van primaire VZ bij mannen met een normale erectiele functie. Behandeling van primaire VZ met PDE-5 remmers bij mannen met normale erectiele functie wordt niet aanbevolen. Het voorschrijven van PDE-5 remmers voor VZ is off-label	4d

	Behandeling van VZ met tramadol wordt niet aanbevolen	2d
	Er is matig bewijs voor de effectiviteit van psychologische/gedrags interventies bij de behandeling van VZ	2b
	Gecombineerde farmacologische en psychologische/gedrags therapie kan met name nuttig zijn bij mannen met secundaire VZ met name wanneer er een duidelijke psychologische factor een rol speelt of gevallen van primaire VZ waar de respons van de man of het relatiekoppel waarschijnlijk interfereren met de medische behandeling en het succes van behandeling	2a
	Er is betrouwbaar bewijs voor de behandeling van VZ en co-morbide erectiele disfunctie met farmacotherapie voor erectiele disfunctie. Er is niveau 3c bewijs voor de behandeling van VZ en co-morbide erectiele disfunctie met farmacotherapie voor erectiele disfunctie in combinatie met farmacotherapie voor VZ	1a
	Selectieve neurotomie van de nervus dorsalis penis of hyaluronzuurgel glans penis augmentation kan geassocieerd zijn met blijvend verlies van seksuele functies en wordt niet aanbevolen voor de behandeling van VZ	4
<b>Resultaten</b>	Resultaten van behandeling kunnen gevraagd worden in een enkele, korte en gevalideerde vraag bekend als de Clinical Global Impression of Change (CGIC). Het vraagt patiënten "Vergeleken met de tijd voor het begin van de behandeling, zou u uw probleem vroegtijdige zaadlozing beschrijven als: veel erger, erger, enigszins erger, geen verandering, enigszins beter, beter of veel beter?	1b

### Totstandkoming

Op 18 april 2009 is in Amsterdam een door de WVSD en NVVS geïnitieerde bijeenkomst geweest, welke werd voorgezeten door Prof. dr. Marcel Waldinger. Deze bijeenkomst werd gefaciliteerd door de voorzitter van de WVSD (Dr. Luca Incrocci, radiotherapeut, Aantekening seksuologie ) en door de eveneens aanwezige voorzitter van de NVVS (Drs. Peter Leusink, huisarts, seksuoloog NVVS). Tevens waren aanwezig de hoogleraar Urologie ( Prof. dr. Eric Meuleman, eveneens seksuoloog NVVS) en de hoogleraar seksuologie (Prof.dr.Jacques van Lankveld, klinisch psycholoog, seksuoloog NVVS). Het comité bestond verder uit urologen Dr.Yacov Reisman, Dr. René Kropman, en de GZ-psycholoog, seksuoloog NVVS dr. Ellen Laan. De bijeenkomst leidde tot een consensus over de te maken richtlijn. Aangezien vrijwel tegelijkertijd de International Society for Sexual Medicine (ISSM) een Richtlijn Vroegtijdige Zaadlozing wilde ontwikkelen en twee leden van het Nederlandse comité (Waldinger en Incrocci) tevens lid waren van het ISSM comité werd besloten de richtlijn van het ISSM af te wachten en de Nederlandse richtlijn zodanig te maken dat deze overeen zou komen met de ISSM richtlijn en daar waar nodig bij consensus van het WVSD/NVVS panel aan te passen of te veranderen op basis van evidence based onderzoek. De Nederlandse richtlijn is vervolgens verder becommentarieerd door de leden van de WVSD en NVVS.

### Conflict of interest

Prof. dr. M.D. Waldinger heeft onderzoek verricht voor de firma Dong-A Pharmaceuticals en GlaxoSmithKlein. De overige auteurs hadden geen relatie met bedrijven in het kader van onderzoek naar de behandeling van vroegtijdige zaadlozing

## NOTEN

**Noot 1.** De ISSM heeft drie klinische richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van vroegtijdige zaadlozing in de literatuur gevonden. Dit zijn de American Urological Association's 2004 Guidelines for the Pharmacologic Treatment of Premature Ejaculation, de European Association of Urology Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation, Updated 2009 en de Practice Guidelines for the Pan Arab Society of Sexual Medicine (Disorders of Ejaculation).<sup>22-25</sup> Naar de mening van de ISSM waren deze richtlijnen niet voldoende uitgebreid, gaven zij niet voldoende zowel de psychologische als medische interventies aan, en was essentieel nieuw bewijs niet in deze richtlijnen verwerkt. Daarom heeft de ISSM besloten een praktische richtlijn te ontwikkelen die primair bedoeld is voor huisartsen en secundair voor specialisten in seksuele gezondheidszorg.

### *Het Richtlijn Ontwikkelingsproces van de ISSM*

In September 2009 is het ISSM Premature Ejaculation Guidelines Committee in Londen gedurende drie dagen bij elkaar gekomen. De 26 commissieleden waren geselecteerd d.m.v. *peer recommendation* en verder zodanig samengesteld dat een diversiteit aan disciplines, en evenwicht in opinies, kennis, geslacht en geografie tot stand kon komen. Onder de 22 mannen en 4 vrouwen waren de s'werlds meest erkende specialisten in vroegtijdige zaadlozing. Dit betrof tien urologen, vijf psychologen, drie psychiaters, twee endocrinologen, twee huisartsen, een arts-seksuoloog, een soa-arts, een internist, en een radiotherapeut-oncoloog. Het comité werd voorgezeten door Dr. Stanley Althof, en de bijeenkomst werd gefaciliteerd door ISSM President, Dr. John Dean. Alle leden waren verplicht van te voren te verklaren dat zij geen potentiële conflicten of belangen hadden met hun deelname aan het werk van het Committee.

Een zeer uitgebreide review van de wetenschappelijke literatuur over vroegtijdige zaadlozing werd gedaan door ISSM research assistenten onder de supervisie van de voorzitter. De commissieleden werden uitgenodigd om alle beschikbare bewijs te reviewen, en een presentatie te houden op de bijeenkomst over specifieke onderwerpen die te maken hadden met de richtlijn. Het comité gebruikte evidence-based medicine gradering als het middel om individuele klinische expertise te integreren met het best beschikbare externe klinisch bewijs van systematisch onderzoek. De kwaliteit van wetenschappelijk bewijs, en de sterkte van elke aanbeveling werd gegradeerd volgens de Oxford Centre of Evidence-Based Medicine System.<sup>26</sup> Tabel 1 geeft deze gradatie aan. De bijeenkomst werd financieel ondersteund door een *unrestricted grant* van de firma Johnson en Johnson, de producent van dapoxetine. Echter, de ISSM eiste volledige onafhankelijkheid van de industrie gedurende de ontwikkeling van de Guideline. Er waren geen representanten van de industrie op de bijeenkomst en een poging van de industrie om enig deel van de ontwikkeling of het schrijfproces op enig moment te beïnvloeden heeft niet plaatsgevonden.

**Noot 2.** Slechts enkele jaren geleden, zijn multinationale (Nederland, Engeland, Verenigde Staten, Spanje en Turkije) studies over de IELT gepubliceerd.<sup>11</sup> De mediane IELT was 5.4 minuten (range: 0.55-44.1 minuut) en de verdeling van de IELT in al deze 5 landen was positief scheef verdeeld. De mediane IELT nam significant af met de leeftijd, van 6.5 minuten bij de 18-30 jarigen tot 4.3 minuten in de groep ouder dan 51 jaar. De mediane IELT varieerde per land, met de laagste IELT waarden in Turkije. De mediane IELT waarde was onafhankelijk van het gebruik van condoms of het besneden zijn (behalve in Turkije). Een zelfde studie die een aantal jaren later in dezelfde landen is uitgevoerd toonde dezelfde resultaten met een mediane IELT van 6 minuten (range 0.1-15.2 minuten) (LOE 2a).<sup>39</sup>

**Noot 3.** Data van de Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors (GSSAB), een internationale survey die de houdingen, gedragingen, geloof, en seksuele satisfactie van 27.500 mannen en vrouwen van 40-80 jaar heeft onderzocht, geven een globale prevalentie van vroegtijdige zaadlozing (gebaseerd op subjectieve zelf-rapportage) van ongeveer 30% over alle leeftijdsgroepen.<sup>9,12</sup> De perceptie van “normale” ejaculatie latentie tijd varieerde per land en was verschillend wanneer deze was geschat door de patiënt of zijn partner.<sup>35</sup>

Afwijkend van de GSSAB studie, vond de Premature Ejaculation Prevalence and Attitude Survey dat de prevalentie van vroegtijdige zaadlozing 22.7% was bij mannen van 18 tot 70 jaar.<sup>10</sup> Vroegtijdige zaadlozing was gecategoriseerd door zelf-rapportage van het onderzochte individu. De prevalentie was gelijk in alle onderzochte landen (24% in de Verenigde Staten, 20% in Duitsland en Italië) en leeftijdsgroepen. Dezelfde resultaten per leeftijdsgroep werden ook gevonden door de Brazilian Sexual Life Study (BSLS) en vroegtijdige zaadlozing werd gerapporteerd bij 25.8% van 3332 Braziliaanse mannen.<sup>36</sup>

Een Canadese studie, die gebruik maakte van een studiespecifieke definitie van vroegtijdige zaadlozing, die gebaseerd was op de DSM-III criteria (d.w.z. degenen die een matige tot geringe beheersing hadden over de zaadlozing en beweerden dat de tijd voor het orgasme een probleem was voor hen of hun partner) classificeerde 16% van de mannen van 18 tot 60 jaar en ouder als vroegtijdige zaadlozers.<sup>37</sup> Consistent lagere percentages van vroegtijdige zaadlozing, namelijk van 9% en 14%, zijn gerapporteerd door vrouwelijke partners.

Wanneer als enige parameter van vroegtijdige zaadlozing een intravaginale ejaculatie latentie tijd (IELT) van ongeveer 1 minuut uit de ISSM definitie wordt gebruikt blijkt in een cohort van 500 mannen uit de algemene bevolking, slechts 1% tot 3% aan de diagnose vroegtijdige zaadlozing te voldoen.<sup>38,39</sup> Aan deze mannen zijn geen vragenlijsten verstrekt waarin naar hun gevoel van beheersing of de mate van hinder werd gevraagd.

Vroegtijdige zaadlozing in de klinische praktijk is vaak een zelfgerapporteerde klacht, hetgeen het moeilijk maakt de echte epidemiologie ervan te onderzoeken. In sommige mannen/relatiekoppels wordt vroegtijdige zaadlozing slechts gediagnosticeerd op basis van de mate van hinder die zij en hun partners ervaren en niet op objectieve symptomen.<sup>38</sup>

**Noot 4.** Een model om vroegtijdige en vertraagde zaadlozing te verklaren werd ontwikkeld op grond van onderzoek van 1196 Finse mannelijke tweelingen van 33 tot 43 jaar.<sup>56</sup> Dit model van vroegtijdige zaadlozing veronderstelde een matige additieve genetische variantie van 28%, met geen overeenkomstige omgevingsvariantie (0%) en 72% non-shared omgevings variantie. Een mogelijke verklaring van deze bevindingen is dat genetische invloeden bij sommige mannen een diathese of predispositie kunnen veroorzaken om snel klaar te komen.

Het eerste DNA onderzoek werd uitgevoerd bij Nederlandse mannen met primaire vroegtijdige zaadlozing.<sup>61</sup> Hierbij werd de IELT in een cohort mannen met vroegtijdige zaadlozing vergeleken met die in een cohort gezonde mannen. De uitkomsten toonden een associatie aan tussen 5-HTLPR genetisch polymorfisme en de duur van de IELT. Mannen met een IELT van minder dan 1 minuut en een LL genotype ejaculeerden 100% sneller dan mannen met primaire vroegtijdige zaadlozing met een SL en SS genotype. De studie toonde eveneens aan dat er geen verschil was in de prevalentie van de LL, SL en SS genotypes in mannen met primaire vroegtijdige zaadlozing vergeleken met de prevalentie van deze genotypes in de algemeen Nederlands mannelijke bevolking. Vanwege het feit dat de verdeling van polymorfismen bij zowel de mannen met primaire vroegtijdige zaadlozing als in mentaal en fysiek gezonde Nederlandse mannen hetzelfde is, geeft deze studie eerder steun aan het predispositie/diathese model dan aan de conclusie dat genetische invloeden ten grondslag liggen aan alle mannen met primaire vroegtijdige zaadlozing.

In tegenstelling tot de voornoemde Nederlandse studie van Janssen et al <sup>61</sup>, toonden een studie in Turkse mannen <sup>62</sup> en Iraanse mannen <sup>63</sup> een hogere prevalentie aan van SS genotypes in mannen met primaire vroegtijdige zaadlozing. Echter, de laatstgenoemde studies zijn bekritiseerd op de door hen toegepaste methodologie en/of gebruik van statistiek (LOE 2a). <sup>64,65</sup>

**Noot 5.** Gestandaardiseerde metingen van vroegtijdige zaadlozing omvatten het gebruik van gevalideerde vragenlijsten en *patient reported outcome* (PRO) maten, naast stopwatch maten van ejaculatie latentie tijden. Deze middelen zijn allemaal relatief nieuw en zijn primair ontwikkeld als onderzoeksmeeinstrumenten. Sommige hebben goede psychometrische eigenschappen en zijn potentieel waardevol bij klinische screenings. Stopwatchmetingen van de ejaculatie latentie tijd, daarentegen, zijn uitgebreid in research gebruikt – zowel in klinische trials als in observationele studies – maar worden niet aanbevolen voor dagelijks klinisch gebruik.

Verschillende maten voor vroegtijdige zaadlozing zijn in de literatuur beschreven <sup>86-92</sup>, hoewel slechts een klein aantal een uitgebreide psychometrische test en validatie hebben ondergaan. Op dit moment, zijn er twee vragenlijsten die tegemoet komen aan de meeste criteria van test ontwikkeling en validatie: De Premature Ejaculation Profile (PEP) en de Index of Premature Ejaculation (IPE). <sup>86,88</sup> Een derde korte diagnostische maat (de PEDT) is ook ontwikkeld, en is beschikbaar voor klinisch gebruik. <sup>90</sup> Bovengenoemde vragenlijsten zijn echter niet in het Nederlands gevalideerd.

Er zijn vijf gevalideerde vragenlijsten ontwikkeld en gepubliceerd. Twee vragenlijsten (IPE, PEP) hebben een uitgebreide database. Een vragenlijst (PEDT) heeft een matige database. Twee andere vragenlijsten (Arabische, Chinese Vroegtijdige Zaadlozing Vragenlijsten) hebben een minimale validatie of zijn gebruikt in klinische trials. De laatst genoemde vragenlijsten worden niet aanbevolen voor klinisch gebruik. Afhankelijk van de specifieke noodzaak, zijn de PEP en de IPE thans de vragenlijsten die bij voorkeur worden gebruikt bij vroegtijdige zaadlozing, met name wanneer respons op behandeling moet worden onderzocht.

**Noot 6.** Systematische analyse van RCTs van SSRI-gebruik door patiënten met een depressie en/of angst stoornis geven aanwijzingen voor een geringe toename in risico voor suïcidale gedachten of suïcidepogingen bij jongeren maar niet bij volwassenen. <sup>107-109</sup> Daarentegen is een dergelijk risico op suïcidale gedachten niet gevonden in trials met SSRIs bij niet-depressieve mannen met vroegtijdige zaadlozing. Voorzichtigheid blijft echter geboden bij het voorschrijven van SSRIs aan jong volwassenen onder de 18 jaar met vroegtijdige zaadlozing, en aan mannen met vroegtijdige zaadlozing en een comorbide depressieve stoornis, met name wanneer deze gepaard gaat met suïcidale gedachten. <sup>110</sup> Patiënten moet geadviseerd worden om niet plotseling de stoppen, of snel de dosis van een dagelijkse dosering te verminderen hetgeen immers kan leiden tot het SSRI-onttrekkingsyndroom. <sup>111</sup>

**Noot 7.** De behandeling van vroegtijdige zaadlozing met SSRIs of TCAs heeft echter een duidelijke beperking. De vroegtijdige zaadlozing komt terug wanneer de medicatie wordt gestopt. Hierdoor kunnen sommige patiënten van mening zijn dat het geen zin heeft om SSRIs in te nemen. Salonia et al hebben gerapporteerd dat 30% van een groep patiënten niet aan een behandeling wilde beginnen van dagelijkse inname van paroxetine 10 mg voor 21 dagen gevolgd door 20 mg on-demand paroxetine en een andere 30% mannen die hiermee waren begonnen er later mee ophielden. De redenen die hiervoor werden gegeven: geen antidepressivum willen innemen, behandelingsresultaten waren beneden verwachting, tijdelijke vermindering van interesse in seks vanwege relatieproblemen en bijwerkingen. <sup>116</sup>

**Noot 8.** Dapoxetine is officieel geregistreerd voor de behandeling van vroegtijdige zaadlozing in Oostenrijk, Duitsland, Italië, Finland, Mexico, Nieuw Zeeland, Portugal, Zuid Korea, Spanje, en Zweden. Er waren geen



aanwijzingen voor een verhoogd risico van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en er waren weinig aanwijzingen voor onttrekkingssymptomen bij het abrupt stoppen van dapoxetine.<sup>98</sup>

**Noot 9.** In sommige landen kan het off-label voorschrijven van medicijnen problemen veroorzaken voor de behandelend arts. Dit compliceert de behandeling van vroegtijdige zaadlozing in landen waar geen goedgekeurde medicatie beschikbaar is en het off-label gebruik van medicatie officieel niet wordt goedgekeurd.

**Noot 10.** PSD502 is een lidocaine-prilocaine spray welke thans in klinische trials wordt onderzocht. De resultaten van een trial met PSD502 hebben tot nu toe laten zien dat de behandelde groep mannen een 6.3 -voudige toename in de IELT hebben met bijkomende verbeteringen in de PRO maten van beheersing en seksuele satisfactie.<sup>21</sup> Vanwege de unieke eigenschappen van de verbinding was er zeer weinig melding gemaakt van hypoesthesiën en overdracht van de spray naar de partner. Andere topische anesthetica zijn geassocieerd met behoorlijke bijwerkingen van penile hypo-anesthesie en mogelijke transvaginale absorptie, hetgeen resulteerde in vaginale ongevoeligheid en daardoor anorgasmie tenzij een condoom was gebruikt.

**Noot 11.** Hoewel een review van veertien studies over het gebruik van PDE5 remmers bij de behandeling van vroegtijdige zaadlozing geen duidelijk empirisch bewijs heeft opgeleverd om het gebruik van PDE5 remmers voor de behandeling van vroegtijdige zaadlozing te kunnen ondersteunen met de uitzondering van mannen die vroegtijdige zaadlozing hebben met comorbide erectiele disfunctie<sup>122</sup>, hebben recent goed uitgevoerde studies een potentiële rol van deze middelen wel ondersteund hetgeen de behoefte aan verder evidence based research van deze middelen ondersteunt.<sup>119</sup>

**Noot 12.** Bijvoorbeeld, on-demand gebruik van 25 mg tramadol deed de IELT van 1.17 minuten op de baseline toenemen naar 7.37 minuten na behandeling<sup>126</sup> In een andere studie, resulteerde on-demand gebruik van 50 mg tramadol in een toename van 19 sec op de baseline naar 243 seconden aan het eind van de behandeling; 28% van de tramadol groep versus 15% van de placebo patiënten rapporteerde bijwerkingen zoals misselijkheid, braken en duizeligheid.<sup>125</sup>

**Noot 13.** De literatuur bestaat uit verslagen van kleine tot matig grote cohorten van deelnemers die verschillende vormen van psychologische interventies hebben gekregen met beperkte tot geen follow-up. In de meeste studies, werd actieve deelname niet vergeleken met placebo, een controle- of een wachtlijst groep.<sup>129</sup> De meest frequente gedragsbehandelingen bestonden uit de knijp- of stop-start techniek.<sup>28, 130</sup> Beide behandelingen zijn ontwikkeld om mannen hun fases van opwindning te doen herkennen. Mannen ontwikkelen een vaardigheid in het herkennen van de middenfases van opwindning d.m.v. een serie gefaseerde oefeningen die beginnen met zelfstimulatie, opbouwend naar stimulatie door de hand van de partner, dan coïtus zonder beweging en vervolgens met beweging van de penis. Dit behandelingsproces leidt geleidelijk tot een toename van de IELT en seksueel vertrouwen en zelfwaardering, hoewel er weinig gecontroleerde studies zijn die dit behandelingsresultaat ondersteunen.

Oudere niet gecontroleerde studies over de knijp techniek rapporteren een misluktingspercentage van slechts 2.2% onmiddellijk na behandeling, en 2.7% na 5 jaar follow-up.<sup>28</sup> Deze resultaten zijn echter niet gerepliceerd. Bij andere studies is een succes percentage van 60% en 90% gevonden.<sup>131</sup> In een recente studie hebben De Carufel en Trudel een 8 -voudige toename in de IELT gevonden bij mannen die behandeld waren met gedragstherapie vergeleken met een wachtlijstcontrolegroep.<sup>17</sup>

**Noot 14.** Er is bewijs voor de veronderstelling dat een PDE5-remmer alleen of in combinatie met een SSRI een rol kan spelen in de behandeling van secundaire vroegtijdige zaadlozing bij mannen met comorbide erectiele

disfunctie.<sup>146-148</sup> De sterke correlatie tussen de door PDE5-remmers verbeterde erectiele disfunctie en toegenomen IELTs toont aan dat een verminderde ernst van vroegtijdige zaadlozing veroorzaakt wordt door een verbeterde erectiele disfunctie.<sup>147,148</sup>

Terwijl mannen met een milde erectiele disfunctie en vroegtijdige zaadlozing baat hebben bij een behandeling met SSRIs, is, vergeleken met mannen zonder erectiele disfunctie, hun respons op behandeling verminderd.<sup>146</sup> Mannen met primaire vroegtijdige zaadlozing en milde erectiele disfunctie hadden eveneens een verminderde respons op behandeling dan met secundaire vroegtijdige zaadlozing en milde erectiele disfunctie.<sup>97</sup>

**Noot 15.** De uitkomst van behandeling kan worden bepaald in een enkele, korte en gevalideerde vraag, bekend als de Clinical Global Impression of Change (CGIC).<sup>153</sup> Deze vraagt de patiënt “Vergeleken met voordat de behandeling was begonnen, zou u uw vroegtijdige zaadlozingsprobleem omschrijven als: veel erger, erger, enigszins erger, geen verandering, enigszins beter, beter, of veel beter”(LOE 1b).

In gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblinde trials van dapoxetine nam de grootte van de IELT verlenging voor elke categorie verbetering op de CGIC toe samen met de CGIC *rating*. Tevens waren er significante positieve correlaties tussen de CGIC *ratings* en de beheersing van de ejaculatie en seksuele satisfactie en was er een omgekeerde correlatie met seksuele spanning. Gevoel van beheersing verklaarde het grootste deel van de variantie op de CGIC.

## LITERATUUR

- [1] Rowland D, Mc Mahon C, Abdo C, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *Journal of Sexual Medicine*. 2010;7: 1668-86.
- [2] Borgdorff AJ, Bernabe J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *European Urology*. 2008;54: 449-56.
- [3] Clement P, Peeters M, Bernabe J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Brain oxytocin receptors mediate ejaculation elicited by 7-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin (7-OH-DPAT) in anaesthetized rats. *British Journal of Pharmacology*. 2008;154: 1150-9.
- [4] Peeters M, Giuliano F. Central neurophysiology and dopaminergic control of ejaculation. *Neuroscience Biobehavioral Review*. 2008;32: 438-53.
- [5] Sun XQ, Xu C, Leclerc P, Benoit G, Giuliano F, Droupy S. Spinal neurons involved in the control of the seminal vesicles: a transsynaptic labeling study using pseudorabies virus in rats. *Neuroscience*. 2009;158: 786-97.
- [6] Truitt W, Coolen L. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science*. 2002;297: 1566-69.
- [7] Coolen L, Allard J, Truitt W, McKenna K. Central regulation of ejaculation. *Physiology and Behavior*. 2004;83: 203-15.
- [8] Coolen L. Neural control of ejaculation. *Journal of Comparative Neurology*. 2005;493:39-45.
- [9] Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *International Journal of Impotence Research*. 2005;17: 39-57.
- [10] Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The premature ejaculation prevalence and attitudes (PEPA) survey: Prevalence, comorbidities and professional help-seeking. *European Urology*. 2007;51: 816-24.
- [11] Waldinger M, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer D, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *Journal of Sexual Medicine*. 2005;2: 292-97.
- [12] Nicolosi A, Laumann E, Glaser D, Moreira E, Paik A, Gingell C. Global study of sexual attitudes and behaviors investigator's group. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology*. 2004;64: 991-97.
- [13] Lindau S, Schumm P, Laumann E, Levinson W, O'Muirheartaigh C, Waite L. A Studybeter of Sexuality and Health among Older Adults in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2007;357: 762-64.
- [14] McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*. 2008;5: 1590-606.

- [15] Rosen R, Althof S. Impact of premature ejaculation: The psychological quality of life and sexual relationship consequences. *Journal of Sexual Medicine*. 2008;5: 1296-307.
- [16] Althof S, Symonds T. Patient reported outcomes used in the assessment of premature ejaculation. In: Seftel A, ed. *Urologic Clinics of North America*; 2007:581-89.
- [17] De Carufel F, Trudel G. Effects of a new functional sexological treatment for premature ejaculation. *Journal of Sex and Marital Therapy*. 2006;32: 97-114.
- [18] McMahon CG. Long term results of treatment of premature ejaculation with selective serotonin re-uptake inhibitors. *International Journal of Impotence Research*. 2002;14: S19.
- [19] Pryor JL, Althof SE, Steidle C, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2006;368: 929-37.
- [20] Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Impotence Research*. 2004;16: 369-81.
- [21] Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *British Journal of Urology, International*. 2007;99: 369-75.
- [22] Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. *European Urology*. 2010: epub
- [23] Ghanem H, El-Meliegy A, El Sakka A, Jad A. Practice guidelines for the Pan-Arab Society of Sexual Medicine. 2005.
- [24] Montague D, Jarow J, Broderick G, Dmochowski R, Heaton J, Lue T. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *Journal of Urology*. 2004;172: 290-94.
- [25] Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, et al. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *European Urology*. 2004;46: 555-58.
- [26] Oxford Centre for Evidence Based Medicine Levels of Evidence [www.cebm.net](http://www.cebm.net). 2001.
- [27] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- [28] Masters W, Johnson V. *Human Sexual Inadequacy*. Boston: Little, Brown; 1970.
- [29] Metz M, McCarthy B. *Coping with premature ejaculation: How to overcome PE, please your partner & have great sex*. Oakland: New Harbinger Publications; 2003.
- [30] World Health Organization. *International Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th edition Geneva; 1994.
- [31] Waldinger M. Premature ejaculation: Different pathophysiologies and etiologies determine its treatment. *Journal of Sex and Marital Therapy*. 2008;34: 1-13.
- [32] Waldinger M, Hengeveld MW, Zwinderman A. An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1998;2:287.
- [33] Pagani E, Rodrigues O, Torselli M, Genari D. Characterization of 305 Men With Complaints of Premature Ejaculation. *International Journal of Impotence Research*. 1996;8:172.
- [34] Serefoglu EC, Cimen HI, Atmaca AF, Balbay MD. The Distribution of Patients Who Seek Treatment for the Complaint of Ejaculating Prematurely According to the Four Premature Ejaculation Syndromes. *Journal of Sexual Medicine*. 2010;7: 810-15.
- [35] Montorsi F. Prevalence of premature ejaculation: A global and regional perspective. *Journal of Sexual Medicine*. 2005;Suppl 2.
- [36] Jannini E, Lenzi A. Epidemiology of premature ejaculation. *Current Opinion in Urology*. 2005;15: 399-403.
- [37] Abdo C. Estudo da Vida Sexual do Brasileiro. São Paulo: Bregantini; 2004.
- [38] Brock G, Benard F, Casey R, Elliott S, Gajewski J, Lee J. Canadian male sexual health council survey to assess prevalence and treatment of premature ejaculation in Canada *Journal of Sexual Medicine*. 2009;6: 2115-23.
- [39] Waldinger M, McIntosh J, Schweitzer DH. A five-nation survey to assess the distribution of the intravaginal ejaculatory latency time among the general male population. *Journal of Sexual Medicine*. 2009;6: 2888-95.
- [40] Shindel A, Nelson C, Brandes S. Urologist practice patterns in the management of premature ejaculation: a nationwide survey. *Journal of Sexual Medicine*. 2008;5: 199-205.
- [41] Xin Z, Choi Y, Rha K. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation *Journal of Urology*. 1997;158: 451-55.
- [42] Fanciullacci F, Colpi G, Beretta G. Cortical evoked potentials in subjects with true premature ejaculation *Andrologia*. 1988;20: 326-30.
- [43] Waldinger M, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behavioral Brain Research*. 1998;92: 111-18.
- [44] Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends in Neuroscience*. 2007;30: 79-84.
- [45] Chia S. Management of premature ejaculation: A comparison of treatment outcome in patients with and without erectile dysfunction. *International Journal of Andrology*. 2002;25:301-05.

- [46] Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology*. 2001;58: 198-202.
- [47] Xing JP, Fan JH, Wang MZ, Chen XF, Yang ZS. [Survey of the prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2003;9: 451-3.
- [48] O'Flynn R, Michael A. Reboxetine-induced spontaneous ejaculation. *British Journal of Psychiatry*. 2000;177: 567-8.
- [49] Adson D, Kotlyar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37: 1804-06.
- [50] Peugh J, Belenko S. Alcohol, drugs and sexual function: a review. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2001;33: 223-32.
- [51] Gonen M, Kalkan M, Cenker A, Ozkardes H. Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. *Journal of Andrology*. 2005;26: 601-3.
- [52] Lotti F, Corona G, Mancini M, et al. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: possible mechanisms. *Journal of Sexual Medicine*. 2009;6: 2878-87.
- [53] Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter Study on the Prevalence of Sexual Symptoms in Male Hypo- and Hyperthyroid Patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90: 6472-79.
- [54] Corona G, Petrone L, Mannucci E, et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *European Urology*. 2004;46: 615-22.
- [55] Waldinger M, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *Journal of Sexual Medicine*. 2008;5: 1079-87.
- [56] Jern P, Santtila P, Alanko K, et al. Premature and delayed ejaculation: Genetic and environmental effects in a population-based sample of Finnish twins. *Journal of Sexual Medicine*. 2007;4: 1739-49.
- [57] Waldinger M. The neurobiological approach to premature ejaculation. *Journal of Urology*. 1998;168: 2359-67.
- [58] Borgdorff A, Rossler A, Clement P, Bernabe J, Alexandre L, Giuliano F. Differences in the spinal command of ejaculation in rapidly ejaculating rats. *Journal of Sexual Medicine*. 2009;6: 2197-205.
- [59] Schapiro B. Premature ejaculation, a review of 1130 cases. *Journal of Urology*. 1943;50: 374- 79.
- [60] Waldinger M, Rietschel M, Nothen N, Hengeveld MW, Olivier B. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatric Genetics*. 1998;8: 37-40.
- [61] Janssen P, Bakker S, Rethelyi J, et al. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*. 2009;6: 276-84.
- [62] Ozbek E, Tasci A, Tugcu V, et al. Possible association of the 5-HTTLPR serotonin transporter promoter gene polymorphism with PE in a Turkish population. *Asian Journal of Andrology*. 2009: 1-5.
- [63] Safarinejad M. Polymorphisms of the serotonin transporter gene and their relation to premature ejaculation in individuals from Iran. *Journal of Urology*. 2009;181: 2656-61.
- [64] Waldinger M, Janssen P, Schweitzer D. Hardy Weinberg equilibrium in genetic PE research remains critical to avoid misinterpretation. Author Reply. *Asian Journal of Andrology*. 2009;11: 524.
- [65] Waldinger M, Janssen P, Schweitzer D. Re: Polymorphisms of the serotonin transporter gene and their relation to premature ejaculation in individuals from Iran *Journal of Urology*. 2009;182: 2983-84.
- [66] Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *European Journal of Endocrinology*. 1998;138: 1-9.
- [67] Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *British Journal of Psychiatry Supplement*. 1996: 123-28.
- [68] Corona G, Jannini E, Lotti F, et al. Premature and delayed ejaculation: two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. *International Journal of Andrology*. 2010: epub ahead of print.
- [69] Liang CZ, Zhang XJ, Hao ZY, Shi HQ, Wang KX. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *British Journal of Urology, International*. 2004;93: 568-70.
- [70] Trinchieri A, Magri V, Cariani L, et al. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Archives of Italian Urology and Andrology*. 2007;79: 67-70.
- [71] Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *Journal of Sexual Medicine*. 2006;3: 150-54.
- [72] Althof S, Leiblum S, Chevret M, et al. Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction. In: Lue T, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, eds. *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women*. Paris: Edition 2004; 2004.
- [73] McCabe M. The development and maintenance of sexual dysfunction: An explanation based on cognitive theory. *Sex and Marital Therapy*. 1991;6: 254-60.
- [74] Michetti P, Rossi R, Bonanno D, DeDominicis C, Lori F, Simonelli C. Dysregulation of emotions and premature ejaculation (PE): Alexithymia in 100 outpatients. *Journal of Sexual Medicine*. 2007;17: 18-23.
- [75] Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation effect a man's life. *Journal of Sex and Marital Therapy*. 2003;29: 361-70.

- [76] Rowland D, Patrick D, Rothman M, Gagnon D. The psychological burden of premature ejaculation. *Journal of Urology*. 2007;177: 1065-70.
- [77] Hobbs K, Symonds T, Abraham L, May K, Morris MF. Sexual dysfunction in partners of men with premature ejaculation. *Int J Impot Res*. 2008;20: 512-7.
- [78] Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *Journal of Sexual Medicine*. 2005;2: 358-67.
- [79] Schein M, Zyzanski SJ, Levine S, Medalie JH, Dickman RL, Alemagno SA. The frequency of sexual problems among family practice patients. *Journal of Family Practice Research*. 1988;7: 122-34.
- [80] Humphrey S, Nazareth I. GP's view on their management of sexual dysfunction. *Family Practice*. 2001;18: 516-18.
- [81] Mc Mahon C, Abdo C, Incrocci L, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. In: Lue T, Basson R, Rosen R, eds. *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women (2nd International Consultation on Sexual Dysfunctions)*. Paris: Health Publications; 2004:409-68.
- [82] Althof SE. Evidence based assessment of rapid ejaculation. *Int J Impot Res*. 1998;10 Suppl 2: S74-6; discussion S77-9.
- [83] Pryor JL, Broderick GA, Ho KF, Jamieson C, Gagnon D. Comparison of estimated versus measured intravaginal ejaculatory latency time in men with and without premature ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*. 2005;3: 54.
- [84] Rosen R, McMahon C, Niederberger C, Broderick G, Jamieson C, Gagnon DD. Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: Results from a large observational study of men and their partners. *Journal of Urology*. 2007;177: 1059-64.
- [85] McMahon C. Clinical trial methodology in premature ejaculation observational, interventional and treatment preference studies- Part 1- Defining and selecting the study population. *Journal of Sexual Medicine*. 2008;6: 1805-16.
- [86] Althof S, Rosen R, Symonds T, Mundayat R, May K, Abraham L. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control and distress associated with premature ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*. 2006;3: 465-75.
- [87] Arafa M, Shamloul R. Development and validation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE). *Journal of Sexual Medicine*. 2007;4: 1750-56.
- [88] Patrick DL, Giuliano F, Ho KF, Gagnon DD, McNulty P, Rothman M. The Premature Ejaculation Profile: Validation of self-reported outcome measures for research and practice. *British Journal of Urology, International*. 2008;103: 358-67.
- [89] Symonds T, Perelman M, Althof S, et al. Further evidence of the reliability and validity of the premature ejaculation diagnostic tool. *International Journal of Impotence Research*. 2007;19: 521-25.
- [90] Symonds T, Perelman M, Althof S, et al. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *European Urology*. 2007;52: 565-73.
- [91] Yuan Y, Xin ZC, Jiang J, et al. Sexual function of premature ejaculation patients assayed with the Chinese Index of Premature Ejaculation. *Asian Journal of Andrology*. 2004;6: 121-26.
- [92] Serefoglu E, Cimen H, Ozdemir A, Symonds T, Berktaş M, Balbay M. Turkish validation of the Premature Ejaculation Diagnostic Tool and its association with intravaginal ejaculatory latency time. *International Journal of Impotence Research*. 2009;21: 139-44.
- [93] Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *European Urology*. 2009;55: 957-67.
- [94] Hellstrom WJ, Althof S, Gittelman M, et al. Dapoxetine for the treatment of men with premature ejaculation (PE):dose-finding analysis. *Journal of Urology*. 2005;173: 238 –abstract 877.
- [95] McMahon C, Kim S, Park N, et al. Treatment of Premature Ejaculation in the Asia-Pacific Region: Results From a Phase III Double-blind, Parallel-group Study of Dapoxetine. *Journal of Sexual Medicine*. 2009
- [96] Dresser MJ, Desai D, Gidwani S, Seftel AD, Modi NB. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. *International Journal of Impotence Research*. 2006;18: 104-10.
- [97] Porst H, McMahon C, Althof S, Sharlip I, Bull S, Rivas DA. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: Integrated analysis of two phase III dapoxetine trials. *Journal of Sexual Medicine*. 2010.
- [98] Levine L. Evaluation of Withdrawal Effects with Dapoxetine in the Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Poster presented at SMSNA 2006*.
- [99] Althof S, Levine S, Corty E, Risen C, Stern E, Kurit D. Clomipramine as a treatment for rapid ejaculation: A double-blind crossover trial of fifteen couples *Journal of Clinical Psychiatry*. 1995;56: 402-07.
- [100] Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A. The efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study. *International Journal of Impotence Research*. 2002;14: 502-5.
- [101] Goodman RE. An assessment of clomipramine (Anafranil) in the treatment of premature ejaculation. *Journal of International Medical Research*. 1980;8: 53-9.
- [102] Kara H, Aydin S, Yucel M, Agargun MY, Odabas O, Yilmaz Y. The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study. *Journal of Urology*. 1996;156: 1631-2.

- [103] McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: a single-blind placebo controlled crossover study. *Journal of Urology*. 1998;159: 1935-8.
- [104] Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 1994;151: 1377-9.
- [105] Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs*. 2007;67: 547-68.
- [106] Marangell L, Dennehy E, Wisniewski S, et al. Case-control analyses of the impact of pharmacotherapy on prospectively observed suicide attempts and completed suicides in bipolar disorder: findings from STEP-BD *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69: 916-22.
- [107] Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *British Medical Journal*. 2009;339: 2880-90.
- [108] Mann J, Emslie G, Baldessarini R, et al. ACNP Task Force report on SSRIs and suicidal behavior in youth. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31: 473-92.
- [109] Khan A, Khan S, Kilts R, Brown W. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports *American Journal of Psychiatry*. 2003;160: 790-92.
- [110] Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160: 790-92.
- [111] Black K, Shea CA, Dursun S, Kutcher S. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2000;25: 255-61.
- [112] Kim SW, Paick JS. Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation. *Urology*. 1999;54: 544-7.
- [113] McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *Journal of Urology*. 1999;161: 1826-30.
- [114] Strassberg DS, de Gouveia Brazao CA, Rowland DL, Tan P, Slob AK. Clomipramine in the treatment of rapid (premature) ejaculation. *Journal of Sex and Marital Therapy*. 1999;25: 89-101.
- [115] Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. *European Urology*. 2004;46: 510-15.
- [116] Salonia A, Rocchini L, Sacca A, et al. Acceptance of and discontinuation rate from paroxetine treatment in patients with lifelong premature ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*. 2009;6: 2868-77.
- [117] Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *Journal of Urology*. 1995;154: 1360-61.
- [118] Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *British Journal of Urology, International*. 2004;93: 1018-21.
- [119] Aversa A, Pili M, Francomano D, et al. Effects of vardenafil administration on intravaginal ejaculatory latency time in men with lifelong premature ejaculation. *International Journal of Impotence Research*. 2009;21: 221-27.
- [120] McMahon CG, Stuckey B, Andersen ML. Efficacy of Viagra: Sildenafil Citrate in Men With Premature Ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*. 2005;2: 368-75.
- [121] Salonia A, Maga T, Colombo R, et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *Journal of Urology*. 2002;168: 2486-69.
- [122] McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *British Journal of Urology, International*. 2006;98: 259-72.
- [123] Cavallini G. Alpha-1 blockade pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy. *European Urology*. 1995;28: 126-30.
- [124] Fein RL. Intracavernous medication for treatment of premature ejaculation. *Urology*. 1990;35: 301-3.
- [125] Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006;26: 27-31.
- [126] Salem E, Wilson S, Bissada N, Delk J, Hellstrom W, Cleves M. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*. 2008;5:188-93.
- [127] Basal S, Goktas S, Ergin A, et al. A novel treatment modality in patients with premature ejaculation resistant to conventional methods: the neuromodulation of dorsal penile nerves by pulsed radiofrequency. *Journal of Andrology*. 2010;31: 126-30.
- [128] Kwak TI, Jin MH, Kim JJ, Moon DG. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *International Journal of Impotence Research*. 2008;20: 425-28.
- [129] Shi WG, Wang XJ, Liang XQ, et al. [Selective resection of the branches of the two dorsal penile nerves for primary premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008;14: 436-8.
- [130] Althof S. Psychological treatment strategies for rapid ejaculation: Rationale, practical aspects and outcome. *World Journal of Urology*. 2005;23: 89-92.
- [131] Semans J. Premature ejaculation. *Southern Medical Journal*. 1956;49: 352-58.
- [132] Hawton K. Treatment of sexual dysfunctions by sex therapy and other approaches. *British Journal of Psychiatry*. 1995;167: 307-14.

- [133] Donahey K, Miller S. Applying a common factors perspective to sex therapy. *Journal of Sex Education and Therapy* 2000;25: 221-30.
- [134] Mohr D, Bentler L. Erectile dysfunction: A review of diagnostic and treatment procedures. *Clinical Psychology Review*. 1990;10: 123-50.
- [135] Tang W, Ma L, Zhao L, Liu Y, Chen Z. Clinical efficacy of viagra with behavior therapy against premature ejaculation [Chinese]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004;10: 366-67.
- [136] Li P, Zhy G, Xu P, Sun J, Wang P. interventional effect of behavioral psychotherapy on patients with premature ejaculation [Chinese]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006;12: 717-19.
- [137] Yuan P, Dai J, Yang Y, Guo J, Liang R. A comparative study on treatment for premature ejaculation: citalopram used in combination with behavioral therapy versus either citalopram or behavioral therapy alone [Chinese]. *Chinnese Journal of Andrology*. 2008;22: 35-38.
- [138] Steggall M, Fowler C, Pryce A. Combination therapy for PE: Results of a small-scale study. *Sex and Relationship Therapy*. 2008;23: 365-76.
- [139] Abdo CH, Afif-Abdo J, Otani F, Machado AC. Sexual satisfaction among patients with erectile dysfunction treated with counseling, sildenafil, or both. *Journal of Sexual Medicine*. 2008;5: 1720-26.
- [140] Aubin S, Heiman J, Berger R, Murallo A, Yung-Wen L. Comparing sildenafil alone vs. sildenafil plus brief couple sex therapy on erectile dysfunction and couples' sexual and marital quality of life: A pilot study. *Journal of Sex and Marital Therapy*. 2009;35: 122-43.
- [141] Melnik T, Abdo CH. Psychogenic erectile dysfunction: comparative study of three therapeutic approaches. *Journal of Sex and Marital Therapy*. 2005;31: 243-55.
- [142] Althof S. Sex therapy in the age of pharmacotherapy. *Annual Review of Sex Research*. 2006: 116-32.
- [143] Althof S. Treatment of Rapid Ejaculation: Psychotherapy, Pharmacotherapy, and Combined Therapy. In: Leiblum S, ed. *Principles and Practice of Sex Therapy (4th Edition)*. New York: Guilford Press; 2007.
- [144] Perelman M. Sex coaching for physicians: Combination treatment for patient and partner. *International Journal of Impotence Research*. 2003;15: S67-74.
- [145] Perelman M. A new combination treatment for premature ejaculation. A sex therapist's perspective. *Journal of Sexual Medicine*. 2006;3: 1004-12.
- [146] McMahon C, Abdo C, Incrocci L, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. In: Lue T, Basson R, Rosen R, eds. *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women (2nd International Consultation on Sexual Dysfunctions)*. Paris: Health Publications; 2004:409-68.
- [147] Chia S. Management of premature ejaculation -- a comparison of treatment outcome in patients with and without erectile dysfunction. *International Journal of Andrology*. 2002;25: 301-05.
- [148] Li X, Zhang SX, Cheng HM, Zhang WD. [Clinical study of sildenafil in the treatment of premature ejaculation complicated by erectile dysfunction]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2003;9: 266-9.
- [149] Sommer F, Klotz T, Mathers MJ. Treatment of premature ejaculation: A comparative vardenafil and SSRI crossover study. *Journal of Urology*. 2005;173: 202:abstract 741.
- [150] Boneff AN. Topical treatment of chronic prostatitis and premature ejaculation. *International Urology and Nephrology*. 1972;4: 183-6.
- [151] Brown AJ. Ciprofloxacin as cure of premature ejaculation. *Journal of Sex and Marital Therapy*. 2000;26: 351-52.
- [152] El-Nashaar A, Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *Journal of Sexual Medicine*. 2007;4: 491-96.
- [153] Patrick DL, Rowland D, Rothman M. Interrelationships among measures of premature ejaculation: The central role of perceived control. *Journal of Sexual Medicine*. 2007;4: 780-88.
- [154] Althof S, Brock G, Rosen R, et al. Validity of the patient-reported clinical global impression of change as a measure of treatment response in men with premature ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*. 2010; epub.
- [155] American Academy of Family Physicians. Definition of Primary Care. [www.aafp.org/online/en/home/policy/policies/p/primarycare.html](http://www.aafp.org/online/en/home/policy/policies/p/primarycare.html) accessed 11/11/09
- [156] Annon J. *Behavioral Treatment of Sexual Problems: Brief Therapy*. Hagerstown, MD:Harper & Row; 1976.
- [157] Althof, S. E., Abdo, C. H., Dean, J., Hackett, G., McCabe, M., McMahon, et al. International Society for Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation. *The Journal of Sexual Medicine* 2010; 7: 2947-2969